ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:201808.00001v1

脐带间充质干细胞制剂生产及相关要求

——《脐带间充质干细胞》连载之三

王佃亮

（中国人民解放军火箭军总医院药学部组织工程与再生医学实验室 北京 100088）

摘要 美国食品药品管理局批准了世界上第一个干细胞药物 Prochymal。脐带间充质干细胞药物已被韩国食品药品管理局批准上市。脐带间充质干细胞制剂具有良好的临床应用前景，可用于治疗一些常规治疗手段无效或治疗效果不好的疾病，如系统性红斑狼疮、糖尿病、小儿自闭症、颅脑损伤、退行性关节炎以及膝关节软骨损伤等。脐带间充质干细胞制剂又称脐带间充质干细胞注射液，它的生产应遵循《药品生产质量管理规范》（GMP）的基本原则、相关规定和规范性文件以及其他一些要求，对生产流程的各个环节也有严格要求。脐带间充质干细胞制剂的生产流程包括脐带采集、分离纯化、干细胞鉴定、规模化扩增、注射液配制、分装、包装、贴标签等一系列步骤，最后生产出来的脐带间充质干细胞制剂产品需要保存在-196℃液氮中，使用前再进行复苏。

关键词 干细胞；脐带间充质干细胞；干细胞制剂；干细胞注射液；干细胞药物；良好生产规范

Production and Related Requirements of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Drug

Wang Dian-Liang

(Tissue Engineering and Regenerative Medicine Laboratory, The General Hospital of The PLA Rocket Force，Beijing 100088, China)

Abstract The United States Food and Drug Administration approved the world's first stem cell drug Prochymal, and the drug of umbilical cord mesenchymal stem cells has been approved by the food and Drug Administration of Korea. Umbilical cord mesenchymal stem cells have good clinical application prospects and can be used for the treatment of some diseases with ineffective routine treatment or poor treatment effect, such as systemic lupus erythematosus, diabetes, childhood autism, craniocerebral injury, degenerative arthritis, and knee cartilage injury, etc. Umbilical cord mesenchymal stem cell drug also calls umbilical cord mesenchymal stem cell suspension injection, and its production should follow the "drug production quality management standards" basic principles, regulations and normative documents and other requirements, each link of the production process also has strict requirements. The production process of umbilical cord mesenchymal stem cell drug includes umbilical cord collection, isolation and purification, stem cell identification, large-scale expansion, injection preparation, packing, labeling, and a series of steps. The produced umbilical cord mesenchymal stem cell drug products finally need to be stored in -196 ℃ liquid nitrogen and resuscitated before use.

Keyword stem cell; umbilical cord mesenchymal stem cell; stem cell preparation; stem cell suspension injection; stem cell drug; good manufacturing practice

ChinaXiv合作期刊

————————————————————————

通讯作者，电子信箱：wangdianliang@sina.com

2009 年 12 月，美国食品药品管理局（FDA）批准 Osiris 公司生产的人异基因骨髓间充质干细胞产品 Prochymal 上市，这是世界上第一个干细胞新药[1]。随后，澳大利亚、加拿大、韩国、意大利、新西兰、日本（商品名为 TemCell）等国都有干细胞新药上市或批准应用，用于治疗儿童急性移植物抗宿主病（GVHD）、复杂性克罗恩病并发肛瘘、急性心肌梗死（AMI）、退行性关节炎、骨损伤、膝关节软骨损伤以及成人患者因物理或化学灼伤而引起的中重度角膜缘干细胞缺陷症（LSCD）等。其中 2012 年 1 月韩国食品药品管理局（KFDA）批准的 Medi-post 公司生产的 Cartistem 干细胞产品则是来自新生儿脐带血的间充质干细胞，主要用于治疗退行性关节炎和膝关节软骨损伤。脐带间充质干细胞制剂就是以体外条件下从新生儿脐带组织中分离纯化、扩增培养并检测合格的脐带间充质干细胞为有效成分，用平衡液、细胞保护剂等配制和包装而成，符合生物制剂标准，满足活细胞产品要求，可直接用于临床移植治疗。脐带间充质干细胞制剂为细胞悬液，通常按注射用剂型配制，又称“脐带间充质干细胞注射液”（umbilical cord mesenchymal stem cell suspension injection），其生产分为脐带间充质干细胞制备以及注射液配制等过程[3-5]。

1 脐带间充质干细胞制备

1.1 总体要求

主要包括：①干细胞制剂制备应遵循《药品生产质量管理规范》（good manufacturing practice, GMP）的基本原则、相关规定及规范性文件。②干细胞制剂制备机构应建立符合 GMP 要求、完整的干细胞制剂制备质量管理体系，设立独立的质量管理部门，履行质量保证和质量控制的职责。应根据每种干细胞制剂的特性和制备工艺进行风险评估，建立合理的质量管理策略。制备机构的工作区域应合理地设计和布局。各功能区域相对独立，应有满足其功能需要的空间、设施、设备和洁净度要求。质量控制区应与制备区实施物理隔离，行政区、生活区及辅助区等应不妨碍干细胞制剂的制备。③干细胞制剂制备内外环境应满足质量保证和预定用途的要求，应严格控制微生物、各种微粒和热原的污染风险。④干细胞制剂制备管理负责人、质量管理负责人和质量授权人应具有与职责相关的专业知识（细胞生物学、微生物学、生物化学或医药等），同时应具有 5 年以上相关工作经验或接受过相应专业培训，应能够履行干细胞制剂制备或质量管理的职责。制备管理负责人与质量管理负责人、质量授权人不得相互兼任。⑤从事干细胞制剂制备、质量控制及其他相关人员（包括清洁、维修人员、物料仓储管理人员等）均应根据工作性质进行专业知识、安全防护、应急预案的培训和继续教育。制备机构应建立人员档案，包括卫生及健康档案。对直接进行制备和质量控制操作的已离职员工档案，应至少保留 30 年。⑥从事干细胞制剂制备的人员、质量控制人员、包装人员应及时记录并报告任何可能导致污染的情况，包括污染的类型和程度。制备机构应采取严格的措施，避免体表有伤口、患有传染性疾病或其他可能污染干细胞制剂的人员从事制备、质量控制和包装的操作。⑦应建立设备、仪器、设施的管理档案，并建立唯一的编码标识系统，确保使用情况的可追溯性，并对相关设备按照其说明书要求建立完善的使用及维护管理制度。⑧与细胞制备、质量控制直接相关的仪器、设备，如灭菌柜、超净工作台、生物安全柜、空气净化系统和工艺用水系统等，应经过验证或确认，经质量管理部门批准后方可使用，并进行计划性校验和维护。⑨如采用电子信息系统进行管理，制备机构应建立电子信息系统的设计、运行、使用、升级、变更等管理程序，并对其运行的准确性和完整性进行定期验证。

chinaXiv:201808.00001v1

1.2 脐带采集及相关要求

主要有：①所有人源采集物的采集必须得到供者或其法定代表人、监护人的同意，并签署知情同意书。②采集者应是取得《医疗机构执业许可证》并具有供者筛查能力的医疗机构。胚胎干细胞提供机构，必须是经国家相关部门批准的专业机构。制备机构应对采集机构或提供机构的资质进行确认，并定期进行评估。采集机构应制定采集标准操作规程，备有采集过程应急预案。采集过程应严格执行标准操作规程并有真实记录，采集信息应双人复核。③采集工作应由采集机构的医护人员实施。采集人员应持有医师或护士执业证书，并经过相应的培训后方能进行采集。制备机构应向采集机构和采集人员明确采集物的质量标准、对采集信息和采集记录的要求、采集物发运前在采集场所的临时保存条件以及对采集物包装和发运的要求，必要时制备机构应对采集人员进行培训和指导。④采集过程应采取措施保护供者的健康和安全，并通过无菌技术操作最大限度地降低污染、感染和病原传播的风险。采集用的接触采集物的试剂和物料应无菌、符合临床安全标准，且在有效使用期内。需由制备机构提供的无菌试剂和物料，应经过制备机构质量控制部门的验证并合格。⑤供者要求。脐带应来自足月产健康产妇。采集前，应对供者进行人类免疫缺陷病毒（HIV）、甲型肝炎病毒（HAV）、乙型肝炎病毒（HBV）、丙型肝炎病毒（HCV）、戊型肝炎病毒（HEV）、梅毒螺旋体（TPPA）、EB 病毒（EBV）、巨细胞病毒（CMV）、谷丙转氨酶（ALT）、支原体等检测，只有全部合格者作为采集对象。作为细胞制备信息中的重要内容之一，需提供干细胞的获取方式和途径和相关的临床资料，包括供者的一般信息、既往病史、家族史等。既往史和家族史要对遗传病(单基因和多基因疾病，包括心血管疾病和肿瘤等）相关信息进行详细采集。必要时，需要收集供者的 ABO 血型、HLA-I 类和 II 类分型资料，以备追溯性查询。不得使用既往史中患有严重的传染性疾病和家族史中有明确遗传性疾病的供者作为异体干细胞来源。采集时需要脐带所有人知情同意或授权，并经伦理委员会批准。⑥医师或护士等待胎儿娩出后，常规结扎处理脐带，在距断段 20～40 cm 处消毒后剪断，轻轻挤净血管中的血液，生理盐水冲洗干净，装入预先装有保存液的密闭一次性容器中，并贴上特制标签，标签上详细注明相关临床信息。⑦采集和制备机构应建立供者个人隐私保护机制，确保供者个人信息安全。⑧应建立采集物的唯一标识系统，以配合后续的各个标识系统满足干细胞制剂的可追溯性。

1.3 培养基及相关物品要求

主要包括：①干细胞制备所用物料应经过质量管理部门评估并合格。物料接收前应确认供应商提供的该批物料的说明文件完整并符合相应的质量管理要求，说明文件包括但不限于说明书、合格证、组成成分说明、质量分析证书和化学品安全数据说明书等。如需要，应由专业检定机构对物料进行质量检验，并出具检验报告。②与干细胞直接接触的物料，应选择国家相关部门批准的临床应用产品，并建立抽样检验制度，达到规定质量标准后由质量管理部门放行以供使用。如无国家批准的临床应用产品，应符合国家相关管理规定。③干细胞体外扩增培养所用的培养基应无菌、无病毒、无支原体及低内毒素，干细胞制剂中残留的培养基成分对受者应无不良影响。④培养基在满足干细胞正常生长情况下，不得影响干细胞的生物学活性。⑤应尽可能避免在干细胞培养过程中使用人源或动物源材料。如需要使用动物血清，应确保其无特定动物源病毒污染。如需要使用猪源胰酶，应确保其无猪源细小病毒污染。严禁使用来自海绵体状脑病疫区的牛血清。⑥若培养基中含有人的血液成分，如白蛋白、转铁蛋白等生物源性成分，应尽量采用国家已批准的可临床应用的产品，并明确其来源、批号、制造商及制造商提供的质量检定合格报告。⑦干细胞培养过程中，尤其是在最后培养阶段中，除非必要，不应使用抗生素。⑧干细胞制剂制备过程中所用培养液体，如盐溶液、消化液、缓冲液、水等，所有成分应满足要求的纯度级别（如水应符合注射用水标准），并应无菌、

chinaXiv:201808.00001v1

无病毒、无支原体及低内毒素。⑨干细胞制剂中的重悬液成分应采用国家已批准的可临床应用的产品，每种成分应满足现行《中华人民共和国药典》的质量要求。如无临床应用产品，应符合国家相关管理规定。

1.4 干细胞体外分离纯化与规模化扩增

脐带间充质干细胞体外分离纯化的主要方法有:①组织块贴壁培养法　从产房手术室中取出预处理脐带，放入 4 ℃保温盒中，立即送往实验室。75%酒精消毒容器外表后，带入无菌室，在操作台上完成分离培养。从保存液中取出脐带，转入新离心管中，生理盐水洗涤 3 遍，倒入培养皿中，剔除脐动脉和静脉，再用生理盐水洗涤 3 次，将脐带剪成 1 cm 长度大小，每节分装一个 EP 管，最后剪成 1 mm^3 大小的组织块，将组织块转入培养瓶中，加入含 10 % 胎牛血清(FBS)的 DMEM/F12 完全培养基，轻轻晃动瓶子使刚好能布满瓶底即可，5% CO_2 37℃培养箱内培养，静置培养 5 d 后，换液一次，以后每 4 d 换液一次，10 d 左右可见到有细胞从组织块周围爬出，待细胞长到 30～40%时可传代培养。②胶原酶、胰酶混合消化法　胶原酶消化法是组织块贴壁法的延伸，起初步骤与组织块贴壁法相同，只是脐带剪成 1mm^3 大小的组织块后，将组织块转入 1g/L 的胶原酶 IV 中，37℃孵育搅拌消化 30 min 后，随即用 1g/L 的胰酶消化 30 min，再用完全培养基终止消化，经 200 目筛网过滤消化液，离心弃上清，生理盐水洗涤 2 次，调整细胞接种密度为 1×10^5/mL 接种到含 DMEM/F12 培养基的 T175 塑料培养瓶中，5% CO_2 37℃静置培养 48 h 后换液，除去为贴壁的细胞，原代呈梭型梭形、纤维样细胞，3～4 d 细胞可克隆样生长，5～6d 后细胞传代，逐渐融合达 70～80%时呈匀质、涡旋状排列生长。③原代细胞传代后 5d 左右即可达到传代要求，一般可 1:3 或 1:4 传代，传代扩增前一定要镜检细胞生长状态是否良好，符合要求后方可扩增。传代时首先弃去培养上清，生理盐水洗涤一次，吸干剩余盐水后加姨酶消化 3～5min，细胞变圆但未脱落时轻轻拍打瓶壁，直至细胞全部脱落下来，加培养基中和消化，用吸管轻轻吹打细胞，分到新瓶中培养直至长到细胞制剂制备或冻存。

脐带间充质干细胞规模化扩增主要依靠多层培养瓶、转瓶、生物反应器等培养系统。多层培养瓶培养系统是静止培养，操作起来工作量很大、容易污染，但是培养装置成本低。转瓶培养系统由马达驱动的机械带动，属于滚动培养，有利于培养的干细胞和培养液、空气混合和接触，能够促进干细胞的分裂增殖，干细胞产量较高。转瓶培养系统培养法传统上用于生产疫苗，适于工厂化生产。现代化生产干细胞的方法是利用生物反应器培养系统，它可以模拟干细胞在体内的生长发育环境，进行高效率地增殖。生物反应器培养系统生产的优势是：可以自动化、规模化化生产；能够实时监测一些培养参数；培养规模放大容易；减少了污染发生的机会；干细胞培养密度高；培养设备占用场地少。然而，生物反应器培养系统价格昂贵，需要一定的操作经验。生物反应器及其附属装置有国产的，也有进口的，通常结合微载体、多孔微球、微囊、灌流等技术使用，以提高培养细胞密度、促进细胞增殖分化，但是它是今后各种干细胞工厂化生产的发展趋势。

1.5 干细胞鉴定

脐带间充质干细胞是一群来源于中胚层、主要存在于结缔组织和器官间质中、具有自我更新和多向分化潜能的干细胞，检测鉴定方法主要包括:①生长形态　原代培养的间充质干细胞呈克隆样生长，经传代培养后呈均质、梭形、旋涡状排列的纤维样贴壁细胞。②增殖能力　可通过生长曲线测定（计数法或 MTT 法）。③多向诱导分化潜能　在不同诱导条件下可分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、肌腱细胞、平滑肌细胞、骨髓基质细胞、成纤维细胞及多种血管内皮细胞，甚至神经系统的神经元和神经胶质细胞。④特异性抗原表达　间充质干细胞属混杂细胞群，其表面抗原表达了间质细胞、内皮细胞和表皮细胞的表面标志。主

chinaXiv:201808.00001v1

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:201808.00001v1

要表面标志包括：a.黏附分子 CD166、CD54、CD102、CD44、CD106 等。b.生长因子和细胞因子相关受体 白介素 21 受体（ IL-1R ）、IL-3R、IL-4R、IL-6R、IL-7R、C 干扰素受体（IFN-CR）、肿瘤坏死因子（TNF）-A 等。c..整合素家族成员 CD49a、CD49b、CD49c、CD29、CD104 等。d.其他 CD90、CD105 等。不表达造血细胞的表面标志，如 CD34、CD45、CD14、CD3、CD4、CD8 等。也不表达与人白细胞抗原（HLA ）识别有关的共刺激分子及主要组织相容性复合物类分子，如 HLADR 抗原等。⑤核型分析 间充质干细胞染色体核型分析结果显示，细胞在体外长期培养条件下，染色体为正常稳定的二倍体核型（46，XX/XY ），无易位、倒位、缺失和融合等异常现象，不随传代次数而改变。

2 脐带间充质干细胞注射液的配制

2.1 基础溶媒

主要是临床上一些常用药品，作用是作为细胞悬浮剂和输注的载体。包括：①0.9%的生理盐水 含钠离子 54 mmol/L、氯离子 154 mmol/L、pH5.0 左右偏酸性、渗透压 308 mOsmol/L，主要活性成分是氯化钠，不含任何营养成分。细胞悬浮于生理盐水中，会因缺乏营养死亡、聚集，导致有效细胞数量减少；聚集成团的细胞，在回输时也会堵塞输血器和微血管，给临床使用带来不安全因素；另外，过量输入还会引起氯中毒。②复方电解质注射液（plasmalyte A） 复方电解质注射液是一种接近生理血浆的缓冲液，其中钠离子 140 mmol/L、钾离子 5 mmol/L、氯离子 98 mmol/L、pH7.4、渗透压 294 mOsmol/L，都与血浆（钠离子 142 mmol/L、钾离子 4.2 mmol/L、氯离子 103 mmol/L、pH7.4、渗透压 302.9 mOsmol/L）的生理浓度等同，避免高氯性代谢性酸中毒，具备强大的酸碱缓冲体系，使得溶液为生理性 pH 值，且能维持溶液的等张性，是一种较为理想的基础溶媒。

2.2 添加剂及保护剂

添加剂主要有：①能源物质 a. L-谷氨酰胺在细胞生长过程中可以提供合成核酸和蛋白质的重要原料，是重要的细胞能源，对细胞维持正常能量代谢至关重要。谷氨酰胺进入三羧酸循环是通过谷氨酰胺——谷氨酸——α-酮戊二酸途径，最终为细胞提供能量，有效减轻细胞损害；谷氨酰胺还能降低机体对无氧酵解的依赖，减少乳酸堆积。b.腺苷是细胞合成重要能源 ATP 的前体，可作为一种保护因子增加细胞内 ATP 水平，细胞内 ATP 含量下降，影响细胞的正常生理功能，特别影响细胞膜上相关受体功能。②抗氧化剂 a. N-乙酰半胱氨酸是活性氧自由基清除剂。作为移植保存介质中的添加成分，可改善氧化应激引起的不同类型细胞损伤。脐带间充质干细胞悬浮在保存液中，与培养条件下相差甚远，处于相对缺氧状态，细胞内氧化应激水平增加，产生活性氧自由基，这些物质会直接损伤到线粒体，从而影响线粒体氧化代谢中酶的活性，导致 NADH 减少，ATP 合成障碍。N-乙酰半胱氨酸是还原型谷胱甘肽的前体，可以清除自由基，增强抗氧化酶活性。b.亚硒酸钠是细胞培养中常用的添加剂，硒通过参与过氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的作用过程，消除氧自由基和氧化物酶对细胞的伤害。硒通过提高 GSH 活性，阻止膜脂质过氧化，打断自由基链式反应，同时硒对溶酶体有稳定作用，通过稳定溶酶体膜推迟细胞不可逆损伤的发生。③活性生长因子 胰岛素是细胞培养中一种重要活性因子，能够促进细胞中 RNA、蛋白质以及脂肪酸的合成，能够抑制细胞凋亡。④抗凝剂（肝素钙） 肝素为硫酸化的糖胺聚糖，分子量 3～30 kD，其中硫酸根约占 40%，硫酸根呈强酸性，带大量的负电荷，能够起到防止间充质干细胞集聚从而发挥抗凝作用。

保护剂分为渗透性细胞内冷冻保护剂和非渗透性细胞外冷冻保护剂两种。渗透性细胞内冷冻保护剂，顾名思义，可以渗透到细胞内，一般是一些小分子物质，主要包括甘油、二甲

chinaXiv:201808.00001v1

亚砜（DMSO）、乙二醇、丙二醇、乙酰胺、甲醇等，经常使用的是甘油和二甲亚砜。①甘油又称 1，2，3-丙三醇，分子式 $C_3H_8O_3$，分子量 92.09，无色、澄清的黏稠液体，与水或乙醇能任意混溶，常作为溶剂、助悬剂、冷冻剂等使用。在冻存细胞过程中发现，甘油透过细胞膜的速度慢且会引起乳酸中毒，目前较少使用。② 二甲亚砜，分子式 C_2H_6OS，分子量 78.13，无色液体、无臭或几乎无臭，与水、乙醇或乙醚能任意混溶，凝点 17. 0～18. 3℃，常用作溶剂、防冻剂等。二甲亚砜相对甘油分子量小，透过细胞膜速度更快，能够更好地保存细胞活性。非渗透性细胞外冷冻保护剂不能渗透到细胞内，一般是些大分子物质，主要包括聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、蔗糖、聚乙二醇、葡聚糖、人血白蛋白以及羟乙基淀粉（HES）等。人血白蛋白所带静电荷为负电荷，能够起到防止细胞集聚而处于分散状态的功能，并具有维持血浆胶体渗透压和结合离子的能力，起到维持细胞外液渗透压平衡的作用。人血白蛋白是临床常用药物，容易获取且质量能够得到保障，加入到干细胞制剂中使用相对安全。

2.3 干细胞制剂分装、包装及相关要求

分装及相关要求：①制备机构质量管理部门应对分装的干细胞注射液进行质量审查或检定，对符合质量标准者发出分装通知后，方可进行分装，有专门规定者除外。②分装区域环境、设施应符合现行中国《药品生产质量管理规范》要求。分装设备应满足生产工艺要求，设备表面便于清洁消毒，与干细胞注射剂直接接触部件便于拆卸、清洁、灭菌和再利用。在一种制品分装后，必须进行有效的清洁和消毒，清洁效果应定期验证。分装过程应严格按照无菌操作要求进行，应进行全过程的微生物和悬浮粒子动态监测并符合要求。③分装注射液的最终容器的质量标准，应符合国家药品包装用材料和容器管理的标准，分装容器及用具的清洁、灭菌处理工艺应经验证并确保达到清洁、灭菌效果，应不影响干细胞的生物学特性、活性、以及注射液 pH 值和渗透压。④直接参加分装的人员每年至少应做 1 次健康检查。凡患有活动性结核、病毒性肝炎或其他有污染制品危险的传染病者，应禁止参加分装工作。进入分装区域的人员应严格限定数量，分装人员应经严格培训考核。⑤同一容器的制品应根据验证结果规定分装时间，最长不超过半小时；液体制品分装后立即密封；注射液在分装过程中的温度应根据相关验证试验和稳定性考察结果确定，最高不超过 10℃，分装后的制品应尽快移入 2～8℃ 冰柜冷藏贮存，细胞混悬液在分装过程中应保持均匀。⑥注射液的实际分装量应多于标签标示量，应根据所选用最终容器的尺寸，以及待分装注射液溶液黏度不同，适度补加装量，以保证每瓶（袋）的抽出量不低于标签上所标示数量。譬如：分装 100mL 者可补加 4. 0mL;分装 50 mL 者可补加 1.0 mL。

包装及相关要求：①包装前，应按制备机构质量管理部门发出的包装通知单所载有效期准备瓶签或印字戳，瓶签上的字迹应清楚。②包装时，要与制备机构质量管理部门发出的包装通知单仔细核对批号是否相符，防止包错、包混。在包装过程中，发现注射制品的外观异常、容器破漏或有异物者或有摇不散的凝块、封口不严、有黑头或製纹应剔除。③包装制品应在 10℃以下进行。④瓶签应贴牢，不易脱落或模糊，瓶签内容不得用粘贴或剪贴的方式进行修改或补充。直接印字的制品字迹应清楚。⑤同一制品不同规格制品的瓶签及使用说明，应用不同颜色或式样，以资识别。⑥外包装盒标签内容必须直接印在包装盒上。批号和有效期应用打码机直接打印在包装盒上，字迹应清楚，不易脱落和模糊。⑦包装结束后应彻底清场，并填写清场记录。⑧制品包装全部完成后，在未收到制品合格证前，应封存于待检区。收到合格证后，方可填写人库单，交送成品库。⑨每个最小包装盒内均应附有说明书。

2.4 干细胞制剂的标签、批号及相关要求

标签：①包装标签应符合《中华人民共和国药品管理法》及国务院药品监督管理部门的有关规定，不同包装的标签，其内容应根据上述规定印制。②包装标签的文字表述应以国务

ChinaXivT O\g R

mesenchymal stem cell treatment for crohn’s disease: a randomized controlled clinical trial. Gut and Liver,2018,12(1): 73-78.
[3] Mingyao Meng, Ying Liu, Wenju Wang, Chuanyu Wei, Feifei Liu, Zhiqin Du, Yanhua Xie, Weiwei Tang, Zongliu Hou, Qihan Li. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in the treatment of multiple sclerosis. American Journal of Translational Research, 2018, 10(1): 212-223.
[4] Shao-Fang Zhu, Hong-Bo Hu, Hong-Yan Xu, Xia-Fei Fu, Dong-Xian Peng, Wei-Yan Su, Yuan-Li He. Human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation restores damaged ovaries. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2015, 19(9): 2108-2117.
[5] Jian Zhang, Samei Lv, Xiaojing Liu, Bin Song, Liping Shi. Umbilical cord mesenchymal stem cell treatment for crohn’s disease: a randomized controlled clinical trial. Gut and Liver,2018,12(1): 73-78.

chinaXiv:201808.00001v1